

多臓器転移と高カルシウム血症をみた舌癌の1例

| | |
|-----|---|
| 著者 | 君塚 哲, 越後 成志, 森田 美奈子, 熊本 裕行, 一迫 玲 |
| 雑誌名 | 東北大学歯学雑誌 |
| 巻 | 16 |
| 号 | 1 |
| ページ | 37-42 |
| 発行年 | 1997-06 |
| URL | http://hdl.handle.net/10097/31582 |

原 著

多臓器転移と高カルシウム血症をみた舌癌の1例

君 塚 哲・越 後 成 志・森 田 美奈子
熊 本 裕 行*・一 迫 玲*

東北大学歯学部口腔外科学第二講座

(主任: 鹿沼晶夫教授)

東北大学歯学部口腔病理学講座*

(主任: 大家 清教授)

(平成9年3月31日受付, 平成9年5月19日受理)

A case of tongue cancer exhibiting multiple metastatic lesions and hypercalcemia

Satoshi Kimizuka, Seishi Echigo, Minako Morita,
Hiroyuki Kumamoto* and Ryo Ichihama*

Department of Oral and Maxillofacial Surgery II,

Tohoku University School of Dentistry

(Chief : Prof. Akio Kanuma)

Department of Oral Pathology,

*Tohoku University School of Dentistry**

(Chief : Prof. Kiyoshi Ooya)

Abstract: A 79-year-old man presented with a well differentiated squamous cell carcinoma of the tongue, accompanied by hypercalcemia and systematic metastasis.

After neo-adjuvant chemotherapy (FC therapy), partial glossectomy, radical neck dissection, immediate tongue reconstruction with a forearm flap, and tracheotomy were performed under general anesthesia. After the operation, chemotherapy was given again. Five months after the operation, metastasis was found in the right cervical lymph nodes. Radical neck dissection was performed, and postoperative radiotherapy was given to both sides of the neck. Subsequent laboratory examinations revealed hypercalcemia and renal failure, which led to disturbed consciousness. Although the patient's general condition improved slightly with the administration of Aredia® and diuretics, he died of DIC and multiple organ failure. On autopsy there was no evidence of local recurrence of carcinoma.

However distant poly-metastases were found in the lungs, heart, liver, pancreas, spleen, kidneys, adrenal glands, and paratracheal lymph nodes. Although the primary lesion was controlled, distant metastases could not be prevented. A topic for future study is how to prevent distant metastases; perhaps this goal can be attained by the early initiation effective chemotherapy.

An immunohistochemical examination showed PTHrP positive reactivities in the tumor cells, suggesting that hypercalcemia was caused by PTHrP.

Key words: tongue cancer, hypercalcemia, distant metastases, FC therapy

緒 言

今日、医療の進歩にともない口腔癌の治療成績は向上してきたが、治療の効果もなく不幸な転帰をとる症例も少なくない¹⁾。頭頸部腫瘍の死亡原因は、局所制御に関わることが主であったが、最近は治療法の改善および向上により、遠隔転移が主因となる例が増えている。

われわれは、初診より8か月で高カルシウム血症をともない全身転移を生じて死亡した舌癌の1例を経験したので、その治療および経過について文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：男性，79歳。

初 診：1995年6月6日。

主 訴：左側舌縁部の精査。

家族歴および既往歴：特記事項無し。

現病歴：1995年4月頃に左側舌縁部に接触痛を生じ、近医耳鼻科を受診したところ鎮痛剤を処方され、経過観察をしていた。しかし、症状が徐々に悪化してきたため当科に紹介された。

現 症：

全身所見：特に問題は認めなかった。

口腔外所見：左側顎下部に5 mm大と10 mm大のリンパ節、さらに胸鎖乳突筋前縁の中内深頸部に10 mm大のリンパ節を、また右側顎下部に10 mm大と5 mm大のリンパ節を触知した。いずれも弾性軟で圧痛を認めなかった。

口腔内所見：左側舌縁部に潰瘍をともない口腔底に接する25×35 mm大の腫瘤が認められた（写真1）。

画像所見：MRIおよびCTでは、左側舌縁部から正中付近まで、また口腔底に接する腫瘍が認められた。顎下部およびオトガイ下部に数個のリンパ節が認められた。Gaシンチグラムでは左側舌縁部にhot spotを認めた以外に、他臓器転移を示唆する所見は認められなかった。

臨床検査：WBC 7,300/ μ l, RBC 422×10⁴/ μ l, Hb 14.2 g/dl, Plt 29.1×10⁴/ μ l, GOT 15 karmen, GPT 11 karmen, Cr 1.2 mg/dl, CCr 48.1 ml/min, IAP 322 μ g/ml, CEA 1.7 ng/ml, SCC 2.0 ng/ml

臨床診断：左側舌癌（T₂N₀M₀）

処置および経過：



写真1. 初診時の口腔内所見
左側舌縁に潰瘍をともなった25×35 mm大の腫瘤を認めた

第1回入院（1995.6.26-9.25）

6月26日入院，左側舌縁部より生検し，病理組織学的診断は高分化型扁平上皮癌であった。山本・小浜の浸潤様式分類では4C型であった。入院後の3回の臨床検査でCCrが40～50 ml/min台であり，また高齢者であることから5-Fu（5-Fluoruracil）およびCDDP（Cisplatin®）の量を標準量よりも減量して，7月5日より11日まで術前化学療法として5-Fu；750 mg/dayの持続静注を5日間，6日目にCDDP；70 mg 静注のFC療法を施行した（写真2）。食欲不振，嘔気等の副作用を認めたため，制吐剤の内服薬（プリンペラン®）や注射薬（カイトリル®）等を使用した。

8月3日全身麻酔下にて左側舌半側切除術，左側全頸部郭清術（機能的），血管柄付き遊離前腕皮弁による



写真2. 術前化学療法施行2週間後の口腔内所見
化学療法の効果は，縮小率42.9% MRであり潰瘍は消失し扁平化を認めた

舌即時再建術、左側腹部全層採皮術および前腕部への全層皮膚移植術を、また術後の気道確保のために気管切開術を施行した。手術時間は726分、出血量491cc、術後の検査値でHb 8.9 g/dlのため濃厚赤血球2単位を輸血した。原発巣切除標本の病理組織学的検索では、生検時と同様な角化の著明な高分化型の腫瘍組織とともに角化傾向の乏しい中等度ないし低分化型の腫瘍組織の混在が認められた(写真3)。術後約10時間位から皮弁の色調が暗紫色に変化してきたため、吻合静脈の血栓を疑い再度全身麻酔下にて血管吻合部を露出させたところ、吻合した静脈が内頸静脈に圧迫され、血栓を生じていたため、血栓部を切除後部位を変えて再吻合した。出血量は80ccであったが、Hbが7.7 g/dlと低下したため濃厚赤血球2単位を輸血した。術後9日目全身状態も良好となり経口抗癌剤(UFT: 3 cap/day)を再開した。さらに術前化学療法と同様のレジメンにて術後化学療法(FC療法)を施行した。術後52日目皮弁の状態も良好にて、また全身状態も回復し退院した(写真4)。

第2回入院 (1996.1.4-3.18)

外来にて経過観察していたが、平成7年12月下旬右側頸部リンパ節転移を認めたため平成8年1月4日再入院した。1月10日右側全頸部郭清術を施行後、1月27日より3月1日まで術後照射を両側頸部に対して46 Gy (X-ray: 2 Gy×23 days) 施行した。照射の影響にて、口内炎および食欲不振を訴えたが、3月18日に全身状態および口内炎の症状も消退し退院した。

第3回入院 (1996.4.8-4.18)

再度、外来にて経過観察を施行していたが、食欲不



写真3. 原発巣の病理組織像
角化の著明な高分化型と角化傾向の乏しい中等度から低分化型の扁平上皮癌の混在が認められた (H-E染色, ×33)

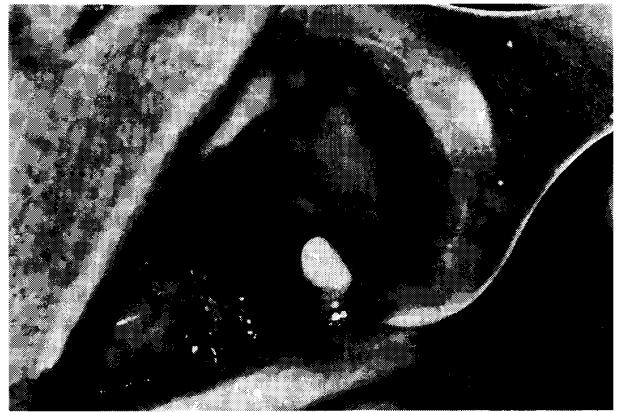


写真4. 前腕皮弁再建後1か月の口腔内所見
皮弁と残存舌が移行的になってきた

振を訴え4月8日再々入院した。入院後、全身状態不良のため中心静脈栄養を施行したが、高カルシウム血症(16.2 mg/dl)と高血糖および腎機能不全を合併し意識障害を呈した。アレディア®, インシュリン® および利尿剤を使用し、意識障害および高血糖は改善した。胸部X線所見にて転移所見を認めたため化学療法を目的に内科に転院したが、全身転移を生じDICおよび多臓器不全にて4月29日死亡した。

治療結果:

化学療法

原発巣におけるFC療法による効果判定は、縮小率42.9%でMinor response (MR) であり、腫瘍の表面はやや扁平化を呈した。化学療法の効果は、原発巣の切除標本における大星・下里の分類でGrade Iであった。胸部X線写真にて、初診時、術前化学療法後、術後化学療法後および末期症状時の肺野を比較検討したところ、初診時の肺野に既に転移と思われる所見が認められた。この転移巣と思われる所見は、化学療法後に消失し、再度末期症状時に出現してきた。

外科療法

原発巣の切除は、腫瘍部より15 mm程離し、舌の正中をやや越え、舌骨舌筋、オトガイ舌筋を併せて切除し、口底側は頸部郭清とともにPull-throughにて一塊として切除した。頸部郭清は、副神経および内頸静脈を保存した機能的頸部郭清術を施行した²⁾。切除標本の病理組織学的検索において、断端には腫瘍は認めず、また検索できた範囲において顎下部、オトガイ下部とも転移リンパ節は認められなかった。再入院時の反対側頸部郭清術に際しての転移リンパ節はLevel IIに2個認められた。その1つは25×30 mm大でリンパ節腔

内が腫瘍壊死を起こし、しかも内頸静脈と癒着していたため、内頸静脈を含めて郭清術を施行した(写真5)。

放射線療法

反対側頸部転移を生じたリンパ節は、節外性浸潤を呈し、しかも内頸静脈と癒着しており周囲組織への浸潤が考えられたため、術後両側頸部に対して4Mv, X-Rayによる放射線療法を46 Gy (2 Gy×23 days) 施行した。その後、両側頸部に再発を認めなかった。

剖検所見：原発巣および両側頸部には、腫瘍の残存および再発を認めなかった。一方、両肺、心(写真6)、肝、脾(写真7)、脾、両腎、両副腎および旁気管リンパ節には、多発性の転移巣がみられた。組織学的には、手術標本と同様に低分化型から高分化型の混在した扁平上皮癌の転移であった。腫瘍細胞は、副甲状腺ホルモン関連蛋白(parathyroid hormone-related peptide: PTHrP) ポリクロナール抗体を用いた免疫組



写真5. 転移を生じた右側頸部リンパ節の摘出標本
リンパ節に壊死により嚢胞様構造を示す癌組織がみられ内頸静脈と癒着していた



写真6. 心臓の剖検所見
心筋内に多発性の転移巣が認められた



写真7. 脾臓の剖検所見
脾頭部および尾部(矢印)に転移巣が認められた



写真8. 肺の免疫組織学的所見
腫瘍細胞内に、PTHrP陽性像が認められた(抗PTHrP, ×80)

織学的検索でPTHrP陽性所見を示した(写真8)。

考 察

今日、顎口腔領域の悪性腫瘍に対する治療は、化学療法の発達や再建外科手術の進歩による原発巣の広範な切除、および頸部リンパ節転移に対する頸部郭清術の確立により、遠隔転移の制御が問題となってきている。口腔癌で最も多い舌癌は、5年生存率においても治療成績は向上しているが^{1,3-5)}、本症例は、化学療法、外科療法および放射線療法の効果を認めたにもかかわらず初診より約8か月で死亡した。

本症例は、初回化学療法施行後、腫瘍は縮小傾向を示したが、化学療法施行後16日目の手術直前には、腫瘍の再増殖傾向を示した。また術後化学療法施行3か月に反対側頸部リンパ節転移を生じた時には、急激に転移リンパ節が増大した。手術時の切除標本では一部

節外性浸潤を呈し血管と癒着していた。さらに剖検時には、極めてまれな脾臓や心筋にまで転移を生じていたこと等を考え合わせると、腫瘍の増殖能および転移能が非常に強いものと考えられた^{2,6-8)}。

本症例に対するFC療法は、原発巣では臨床的にMRで潰瘍は消失し腫瘍の表面は扁平化したが、病理組織学的には、大星・下里の分類ではGrade Iであり化学療法の効果は不十分であった。しかし、肺の転移巣が化学療法後に一時的に消失した所見が認められたことを考えると、本症例に対する化学療法は、有効であったと思われる。本症例は、79歳という高齢であり、検査値にて腎機能の低下が認められたことから薬剤量の軽減を余儀なくされたこと、反対側頸部転移を生じ再入院した際は、貧血や腎機能の低下が認められたため、再度化学療法を施行することができなかったこと等、条件が悪く、十分な化学療法を行えなかったが、患者の年齢や体力的な問題とを鑑みながら、初回治療時の化学療法を必要かつ十分に行い遠隔転移を防御することが、今後の治療において重要と考えられた。

本症例は、末期状態時に高カルシウム血症(16.2 mg/dl)をともなったが、現在までに報告されている頭頸部癌の高カルシウム血症の発生頻度はまれで2.9%と低

い⁹⁻¹¹⁾。近年、悪性腫瘍における高カルシウム血症合併の原因としてはPTHrPの関与が注目されている¹²⁻¹⁴⁾。すなわち、細胞の癌化にともない、ほとんどの場合カルシウム調節ホルモンである副甲状腺ホルモン(PTH)ではなく、PTHに類似するPTHrPが過剰に発現し高カルシウム血症を惹起すると考えられている¹⁵⁾。本症例は、剖検で骨組織への転移を認めず、甲状腺、副甲状腺、腸管などカルシウム代謝に関与する臓器、組織に著変を認めなかった。腫瘍細胞内に免疫組織化学的にPTHrP陽性像が認められたことより血清中のPTHrP値は測定していないが、高カルシウム血症が、腫瘍細胞産生性PTHrPより発症したことが強く示唆された。

結 語

79歳、男性の左側舌縁に発生した高分化型扁平上皮癌で、初診より8か月で高カルシウム血症をともない全身転移を生じて死亡した1例を経験したので報告した。

本論文の要旨は、Clinico-Pathological Conference(1996年12月16日、仙台)にて発表した。

内容要旨：79歳、男性で舌の高分化型扁平上皮癌症例にて高カルシウム血症を伴い全身転移を生じて死亡した。術前化学療法(FC療法)、全麻下にて左側舌半側切除術、左側全頸部郭清術、前腕遊離皮弁による舌即時再建術および気管切開術、術後化学療法を施行した。術後5か月に右側頸部リンパ節転移を認め、右側全頸部郭清術を施行し、両側頸部に術後照射した。その後、高カルシウム血症および腎機能不全を合併し意識障害を呈した。アレディア® および利尿剤を使用し、意識障害は改善したが、DIC症状および多臓器不全にて死亡した。

剖検所見では、原発巣および両側頸部に、腫瘍の残存および再発を認めなかった。遠隔転移は、両肺、心、両腎、両副腎、脾、肝、脾および旁気管リンパ節に認められた。本症例では、局所制御はできたが遠隔転移は制御することができなかった。それゆえ、遠隔転移に対していかに制御するかが今後の課題と思われ、そのためには、初回に有効かつ十分な化学療法を行うことが重要と考えられた。また抗副甲状腺ホルモン関連蛋白(PTHrP)抗体を用いた免疫組織化学検索では、腫瘍細胞内にPTHrP陽性像を認め、PTHrPの高値による高カルシウム血症と考えられた。

文 献

- 1) 小浜源郁, 清水正嗣: 口腔癌. デンタルダイヤモンド社, 東京, 1989, pp 244-262.
- 2) 領家和男, 足本 敦, 谷尾和彦, 福本潤二, 八尾正己, 濱田 驍: 口腔, 上顎洞の扁平上皮癌に対する内頸静脈, 副神経を保存した頸部郭清術の治療成績. 日口外誌 40: 729-734, 1994.
- 3) 小守 昭, 森 勝好, 山田直之, 石川梧朗: 剖検例よりみた顎口腔領域悪性腫瘍の遠隔転移について(第1報). 口科誌 24: 287-297, 1975.
- 4) 堀越 勝, 草間幹夫, 岸 豊子, 小野富昭, 藤林孝司, 名倉英明, 榎本昭二, 岡田憲彦: 口腔扁平上皮癌の再発性頸部転移巣の臨床的および病理組織学的検討. 口腔腫瘍 2: 157-163, 1990.
- 5) 横江義彦, 瀬上夏樹, 村上賢一郎, 西田光男, 兵 行

- 忠, 飯塚忠彦: 舌癌の組織学的悪性度と予後との関連について. 口腔腫瘍 **2**: 164-171, 1990.
- 6) 小守 昭, 高木 実, 石川梧朗: 剖検例よりみた顎口腔領域悪性腫瘍の遠隔転移について (第2報) —組織型との関係—. 口病誌 **46**: 158-165, 1979.
- 7) 大泉幸雄, 玉井好史, 福原 昇, 母里知之: 口腔・咽頭扁平上皮癌の遠隔転移. 癌の臨床 **32**: 855-860, 1986.
- 8) 竹居孝二, 井上 孝, 下野正基, 高橋庄二郎, 重松知寛, 野間弘康, 川島 康, 山崎可夫, 水野嘉夫, 望月幸夫: 口腔癌剖検例の統計的検索. 歯科学報 **89**: 627-638, 1989.
- 9) Won, C., Decker, D.A., Drelichman, A., Sarraf, M. and Reed, M.L. : Hypercalcemia in head and neck carcinoma. Incidence and prognosis. Cancer **52**: 2261-2263, 1983.
- 10) 畑 毅, 細田 毅, 小若純久, 福田道男, 福永仁夫: 高カルシウム血症を伴ったCSF産性舌癌と考えられる1例. 日口外誌 **39**: 908-910, 1993.
- 11) 藤崎智隆, 鈴木 大, 阿部貴弥, 飯田宜志, 飛田美穂, 平賀聖悟, 佐藤 威, 伊東良子, 長村義之: 血中PTHrP高値を認め高カルシウム血症を生じた舌癌の1例. 病理と臨床 **14**: 389-393, 1996.
- 12) Mundy, R., Ibbotson, K.J. and Souza, S.M. : Tumor product and the hypercalcemia of malignancy. J. Clin. Invest. **76**: 391-394, 1985.
- 13) Burtis, W.J., Brady, T.G., Orloff, J.J., Ersbak, J.B., Warrell, R.P., Olson, B.R., Wu, T.T., Mitnick, M.E. and Stewart, S.F. : Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. N. Engl. J. Med. **322**: 1106-1113, 1990.
- 14) Furihata, M., Sonobe, H., Iwata, J., Ido, E., Ohtsuki, Y., Asahi, Y., Kubonishi, I. and Miyoshi, I. : Lung squamous cell carcinoma producing both parathyroid hormone-related peptide and granulocyte colony stimulating factor. Pathology International **46**: 376-379, 1996.
- 15) Broadus, A.E., Mangin, M., Ikeda, K., Insogna, K.L., Weir, E.C., Burtis, W.J. and Stewart, A.F. : Humoral hypercalcemia of cancer. Identification of a novel parathyroid hormone-like peptide. N. Engl. J. Med. **319**: 556-563, 1988.